

Assistert ventilasjon av hjertesviktpasienter med Cheyne- Stokes respirasjon.

Hva sier forskningen?

Camilla Nilssen



Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

September 2006

Takk til mine veiledere:

Overlege Arild Hetland, Hjertemedisinsk avdeling Sykehuset Østfold Fredrikstad og
Overlege dr.med Thor Edvardsen, Hjertemedisinsk avdeling Rikshospitalet.

Innhold

1. Innledning	5
1.1 Formål med oppgaven	5
1.2 Hjertesvikt	5
1.2.1 Definisjon av hjertesvikt	5
1.2.2 Patofysiologi	6
1.2.3 Kliniske manifestasjoner og funn	7
1.2.4 Diagnostisering	8
1.3 Cheyne-Stokes respirasjon	9
1.4 Ulike former for assistert ventilasjon	10
2. Metode	12
3. Resultater	14
3.1 Har behandlingen effekt på Cheyne-Stokes respirasjon?	14
3.2 Har behandlingen effekt på kardiell funksjon?	14
3.3 Har behandlingen effekt på søvn?	15
3.4 Har behandlingen effekt på livskvalitet?	17
4. Oversikt over studier inkludert i denne oppgaven	18
5. Diskusjon	20
5.1 Er det entydig om en av behandlingsmetodene kommer bedre ut enn andre? 20	
5.2 Er forskningen til å stole på?	23
6. Konklusjon	26

Abstract

Heart failure is a serious diagnosis that, in spite of more intensive treatment over the last decades, still has a bad prognosis. Cheyne-Stokes respiration (CSR), a pathologic breathing pattern, is shown to be present in 30-40 % of patients with heart failure. CSR gives central sleep apnoea, recurrent episodes of hypoxia and elevated levels of sympathetic activation. Patients with heart failure and CSR have a higher risk of morbidity and mortality than those without CSR. Over the last 15 years articles about how to reduce CSR by using different modes of assisted ventilation have been published. I have done a review of ten of these articles, assessing effect on CSR, cardiac function, sleep disorder and quality of life.

The different modes of assisted ventilation described in these articles are: Continuous positive airway pressure (CPAP), Bi-level continuous airway pressure (BiPAP), High-frequency jet ventilation (HFJV), Adaptive servo-ventilation (ASV) and oxygen therapy. All of them reduce the amount CSR. All of them reduce arousals from sleep. To some extent they improve cardiac function. Improvement in quality of life has been more difficult to prove.

Although CPAP is the most studied mode of assisted ventilation, a quite new and advanced mode of ventilator (ASV) has documented the best results, so far. In the future, long-term studies with larger number of patients will be needed to determine what role assisted ventilation should have in the treatment of heart-failure patients with CSR.

1. Innledning

1.1 Formål med oppgaven

De siste femten år er det publisert artikler som omhandler kliniske studier der man utprøver assistert ventilasjon av hjertesviktpasienter med Cheyne-Stokes respirasjon. Formålet mitt med denne oppgaven er å gjennomgå denne forskningen. Dette for å se hva det forskes på og hva resultatet av forskningen er.

1.2 Hjertesvikt

1.2.1 Definisjon av hjertesvikt

The American College of Cardiology bruker denne definisjonen:

”Hjertesvikt er et komplekst klinisk syndrom som kan oppstå som følge av enhver strukturell eller funksjonell tilstand i hjertet som nedsetter ventriklernes evne til å fylles med blod, eller pumpe blod ut(1).”

Ved hjertesvikt er ikke hjertet lenger i stand til å pumpe rundt det blodvolum som skal til for å opprettholde metabolismen i kroppens ulike vev, eller klarer dette bare ved å øke fylningstrykket. Årsaken er som oftest myokardsvikt, altså at man har et dårlig fungerende myokard enten pga systolisk dysfunksjon (reduert pumpeevne - for eksempel pga arrvev i myokard etter hjerteinfarkt) eller diastolisk dysfunksjon (reduert fylningsevne - for eksempel pga konstriktiv perikarditt). Hos noen pasienter utvikles hjertesvikt fordi hjertet utsettes for et blodvolum som overskrider hjertets kapasitet (for eksempel lekkasje i aortaklaffen)(1).

Underliggende strukturelle forandringer som ligger bak utvikling av hjertesvikt kan være medfødte eller akkvirerte. De kan involvere perifere kar, koronarkarene, perikard, myokard eller klaffene. Det vanligste er iskemisk hjertesykdom, hypertensjon, idiopatisk dilatert kardiomyopati, klaffesykdom, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati og restriktiv kardiomyopati. De to siste gjelder særlig for

diastolisk dysfunksjon. En rekke tilstander kan forverre hjertesvikt (se tabell 1)(2). Slik termen hjertesvikt vanligvis brukes (og slik jeg bruker den i min oppgave) refererer den til en kronisk tilstand der kroppen har gjort tilpasninger til sykdomsprosessen. Akutt hjertesvikt ser man umiddelbart etter for eksempel massivt hjerteinfarkt eller total klafferuptur.

Tilstander som kan forverre hjertesvikt:

1. Anemi
2. Infeksjoner
3. Feber
4. For stort væske- eller saltinntak
5. Hypertensjon
6. Hjerterytmeforstyrrelser
7. Lever-, Nyre- eller Lungesvikt.
8. Thyroideasykdommer
9. Overvekt
10. Alkoholbruk
11. Legemiddelbivirkninger: Antiflogistika. Steroider. Antiarytmika. Kalsiumblokkere. Betablokkere (når pasienten ikke er optimalt behandlet med ACE-hemmer og diuretika eller ved for store doser betablokker)

Kronisk hjertesvikt er knyttet til høy sykkelighet, høy dødelighet og redusert livskvalitet. Om lag 2 % av befolkningen lider av hjertesvikt, noe som i Norge tilsvarer 80-100 000 personer. Hos eldre over 74 år har ca 10 % hatt en sviktepisode eller har kronisk svikt. Hjertesviktbehandling koster samfunnet store beløper, dels pga refusjoner (blå resept) på medisiner, dels av det faktum at ca en tredel av hjertesviktpasientene årlig legges inn i sykehus(2).

Tabell 1 Tilstander som kan forverre hjertesvikt

1.2.2 Patofysiologi

Patofysiologien rundt hjertesvikt er kompleks. Når en strukturell/funksjonell tilstand gir myokardsvikt, og/eller når hjertet utsettes for volumoverbelastning, slår en rekke mekanismer inn for at hjertet fortsatt skal forsyne kroppen med nok blod. De viktigste er:

1) Frank-Starling-mekanismen: Økt blodfylling under diastolen (økt fylningstrykk) fører til økt kontraktilitet. Hjertemuskelfibrene er laget slik at jo hardere de strekkes, jo hardere trekker de seg sammen. Dette gjelder opp til et visst punkt, etter hvert vil overstreking av myofibrillene føre til inadekvat pumpeevne.

2)Aktivering av neurohumorale systemer: økt noradrenalin, renin-angiotensin-systemet og aktivering av det sympatiske nervesystem fører til økt kontraktilitet, vasokonstriksjon og væskeretensjon. Til å begynne med er dette gunstig, arterietrykk og perfusjon av organer opprettholdes. Etter hvert blir disse mekanismene del av en ond sirkel. Hjertet tvinges til å jobbe hardere, dermed forverres myokardsvikten. Forverring av myokardsvikten fører til at mekanismene aktiveres enda mer osv.

3) Remodellering av myokard: gir økt masse av kontraktilt vev, hjertet vokser. Dette ses over tid når hjertet utsettes for et høyt hemodynamisk trykk.(1).

De kompensatoriske mekanismene opprettholder hjertets funksjon og pasienten kan være asymptomatisk forholdsvis lenge.

Med tiden vil hypertrofi, mitokondriedysfunksjon, strukturforandringer i cytoskjelettet, unormal kalsiumhåndtering, økt apoptose og iskemi/nekrose føre til videre redusert relaksasjon og redusert kontraksjon(2). Væskeretensjonen fører til pulmonal stase og perifere ødemer. Pasienten går fra å ha en asymptomatisk til en symptomatisk svikt.

1.2.3 Kliniske manifestasjoner og funn

De vanligste kliniske manifestasjoner er:

Dyspné: På godt norsk åndenød, vanskeliggjort og utilstrekkelig pusting med en subjektiv følelse av å ikke få nok luft. Dette er et kardinaltegn på svikt i venstre ventrikkel. Progredierende alvorlighetsgrad viser seg ved utvikling fra anstrengelsesutløst dyspné via ortopne og paroxysmal nattlig dyspné, til mest alvorlig: akutt lungeødem. Ved mild til moderat svikt er funnene få dersom pasienten er i ro og har elevert overkropp. Ved lett anstrengelse eller flatt leie kan dyspné oppstå raskt.

Fatigue og følelse av svakhet: kommer av hjertets manglende evne til å levere nok blod til skjelettmuskulatur. Man ser nedsatt aktivitetstoleranse selv med mild svikt.

Nocturi: renal vasokonstriksjon oppheves når pasienten legger seg for kvelden.

Urinproduksjonen øker, med forstyrret nattero som konsekvens.

Cerebrale symptomer: forvirring, angst, hodepine, insomni og mareritt.

Økt adrenerg aktivitet: gir blek hud, kalde ekstremiteter, perifer cyanose og sinustakkykardi.

Hoste/ralling: kommer som følge av at transudat presses ut i alveolene og videre ut i luftveiene.

Ødemer: oppstår symmetrisk og er avhengig av kroppsposisjon. (deklive ødemer)

Andre funn er hepatomegali, hydrothorax, ascites, cardiomegali, galopprytme, pulsus alternans, aksentuert tredje hjertetone og systolisk bilyd, feber, cachexia og Cheyne-Stokes respirasjon(1).

1.2.4 Diagnostisering

For å stille diagnosen hjertesvikt må man ha en positiv sykehistorie med symptomer som nevnt over, deretter må man objektivt påvise kardiell dysfunksjon som enten a) systolisk dysfunksjon med redusert ejejsjonsfraksjon eller b) dystolisk dysfunksjon med endret fylningsmønster i hjertet, eventuelt en kombinasjon av disse. Klinisk respons på sviktmedikasjon underbygger riktighet av diagnosen(2).

New York Heart Association klassifiserer hjertesvikt i fire grader (se tabell 2)(3).

Behandling av hjertesvikt har som mål å behandle underliggende sykdom, forebygge progrediering og redusere sykkelighet og dødelighet. Både ikke-

NYHA I	Hjertesvikt uten kliniske symptomer
NYHA II	Hjertesviktsymptomer(dyspné, takykardi, tretthet) kun ved større fysiske anstrengelser som rask gange i motbakke. Kan gå to-tre etasjer i trapp sammenhengende.
NYHA III	Hjertesviktsymptomer ved moderat fysisk anstrengelse som dagliglivets aktiviteter, rolig gange på flat vei eller gange en etasje opp i trapp.
NYHA IV	Symptomer i hvile eller ved minimal aktivitet som personlig stell.

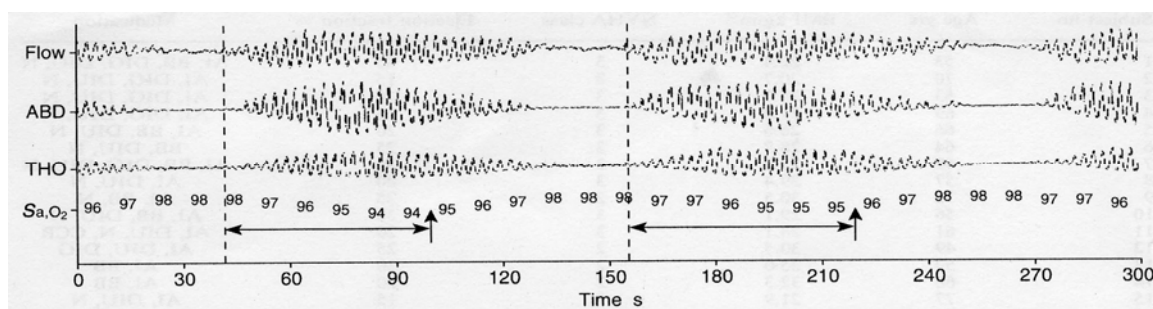
Tabell 2 Klassifisering av hjertesvikt

medikamentell og medikamentell behandling er viktig. Medikamentell basisbehandling består av ACE-hemmer og betablokker. Diuretika gis ved behov. AT1-blokker eller aldosteronantagonist legges til individuelt, spesielt ved mer avansert svikt(2).

1.3 Cheyne-Stokes respirasjon

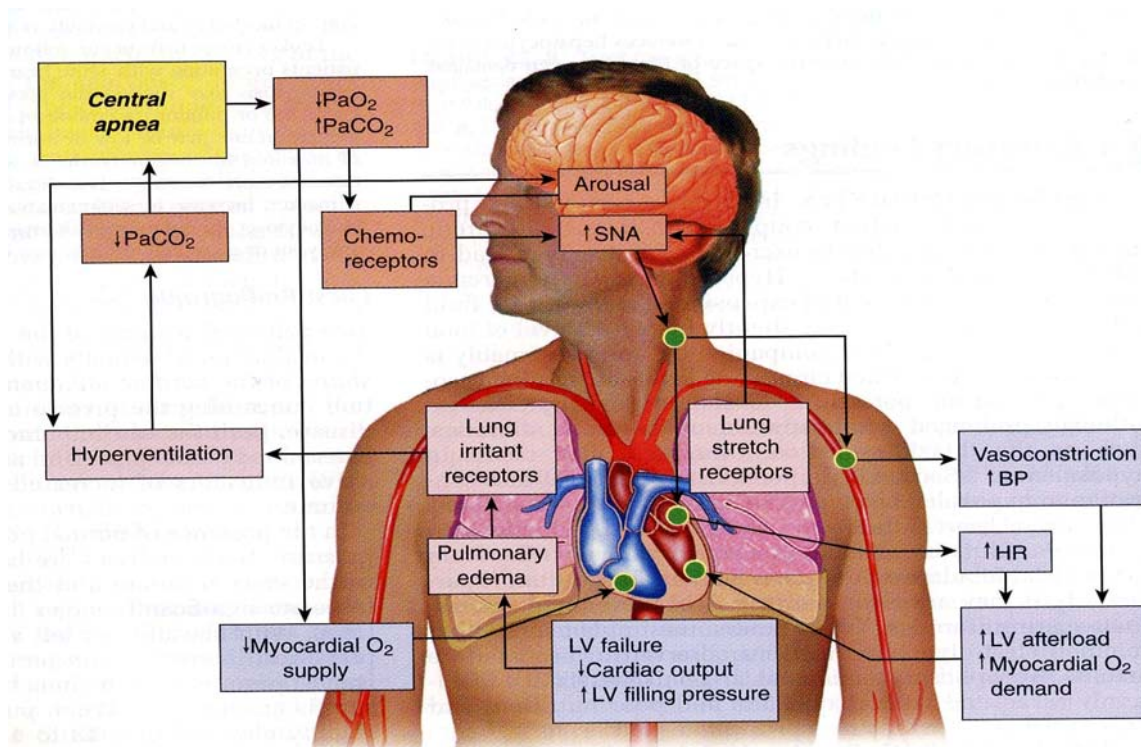
Cheyne-Stokes respirasjon med sentral søvnapné (CSR-CSA) er et patologisk pustemønster karakterisert av crescendo/decrescendo variasjoner i ventilasjonen som alternerer mellom sentrale hyperventileringer og apné /hypoapné. De vanligste årsaker til CSR er cerebral aterosklerose, hjerneslag og hodeskade. Nedsatt blodtilførsel til respirasjonssenteret i hjernen er da hovedmekanisme.

Det er vist i en rekke prevalensstudie(4;5) at ca 30-40% av pasienter med kronisk hjertesvikt har CSR-CSA.



Figur 1 Utskrift av polysomnografi. Viser det typiske mønsteret for Cheyne-Stokes respirasjon med regelmessige fluktuasjoner i tidevolumet. (ABD: abdominalt ventilasjonsarbeid. THO: torakalt ventilasjonsarbeid.(6))

CSR reflekterer en ukompensert instabilitet i feedback-systemet for ventilasjon. Patofysiologien bak er ikke nøyaktig kartlagt og er mest sannsynlig avhengig av mange faktorer. En teori er at den pulmonale stasen som hjertesvikt fører til, irriterer pulmonale reseptorer (J-reseptorer) som da stimulerer til hyperventilasjon med hypokapni som resultat(7). PaCO₂ blir for lavt til å opprettholde puste-drive. Sentral aktivering av respirasjonsmuskler hemmes temporært og dermed oppstår apné. Når man så ikke puster under en apné-periode vil PaCO₂ stige, og man puster igjen. (8) Man svinger på denne måten mellom å puste for mye, og å ikke puste i det hele tatt.



Figur 2 Patofysiologien bak sentral søvn apné og Cheyne-Stokes respirasjon hos hjertesviktpasienter. Hjertesvikt fører til økt fylningstrykk i venstre ventrikkle, som igjen fører til pulmonal stase. Reseptorer i lungene ("irritant receptors") aktiveres av dette, noe som stimulerer til hyperventilasjon og hypokapni. Partialtrykket av karbondioksid drives under terskelen for ventilasjon, og en sentral apné oppstår. Apné fører til hypoksi, oppvåkninger og økt sympatikusaktivitet. Den økte sympatikusaktiviteten gir økt blodtrykk og økt hjerterefrekuensi. Oksygenbehovet i myokard øker, samtidig som tilgangen på oksygen er redusert. SNA= Sympatetic nervous system activity(1).

Pasienter med dette nattlige pustemønsteret har generelt en forstyrret søvn, med stadige oppvåkninger, gjentatte hypoksemi-episoder og en økt aktivitet i det sympatiske nervesystemet. Det er vist at hjertesviktpasienter med CSR har økt mortalitet sammenlignet med hjertesviktpasienter uten CSR(8). CSR blir heller ikke lengre sett på som bare et symptom på hjertesvikt, men nå som en uavhengig faktor som forverrer hjertesvikt, og det anses som verdifullt å behandle CSR. (7)

1.4 Ulike former for assistert ventilasjon

Ulike metoder er mulig å bruke for å assistere respirasjonsarbeidet. Mens pasientene sover, har de på seg en maske som er koblet til en mer eller mindre avansert maskin

som er i stand til å generere overtrykk. Maskene er konstruert på forskjellig måte, noen leverer luftstrøm gjennom nesa, andre via munnen.

PAP står for positive airway pressure og kan distribueres på ulik måte. CPAP leverer et kontinuerlig positivt trykk som er likt både ved inspirasjon og ekspirasjon. Dersom trykket er forskjellig, dvs at ventilatoren avgir et lavere trykk ved ekspirasjon, kalles dette bilevel positive airway pressure – BiPAP. Her kan man også ta over ventilasjonen ved apné, ventilatoren skruer seg over til en forhåndsinnstilt fiksert respirasjonsrate.

ASV – adaptive servo-ventilasjon, er en mer avansert ventilator som kan øke eller senke avgitt trykk som en respons på hypo-, eller hyperventilering. Denne justeringen pågår kontinuerlig. Ved apné skruer den seg over til en fast respirasjonsrate.

HFJV – high frequency jet ventilasjon er en form for mekanisk ventilasjon som avgir små tidevolum med et jet-drivtrykk. Respirasjonsraten legges høyt. (60-80/min)

Dersom man bare gir oksygen, gjør man dette via en såkalt nesegrime, og oksygen leveres fra en kolbe eller en oksygenkonsentrator.



Figur 3 Eksempel på en ventilator for assistert ventilasjon med tilhørende maske. Både maskinene og maskene varierer i størrelse og utforming. Vist på bildet er en CPAP fra firmaet ResMed.

2. Metode

Oppgaven min er et litteraturstudium som tar for seg assistert ventilasjon av hjertesviktpasienter med CSR. For å finne materiale til oppgaven gjorde jeg en rekke søk i medisinske databaser:

Cochrane Library er den beste kilden for å finne systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier som gjelder effekt av helsetiltak. En av delbasene, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), er en bibliografisk database over kontrollerte forsøk. Referansene er hentet inn fra hele verden, fra mange databaser og ved handsøking av tidsskrifter. CENTRAL regnes som beste enkeltkilde for kontrollerte forsøk. Jeg gjorde flere søk i CENTRAL som gav relevante treff. "Heart failureANDCheyne-Stokes respiration" gav 38 treff, "Heart failureANDcsrANDCPAP" gav 10 treff. Tilsvarende søk i Pubmed gav henholdsvis 26 og 8 treff. Søk i Tidsskriftet gav ingen treff.

For materiale til bakgrunnsdelen gikk jeg gjennom faglitteratur, bl.a Braunwald et al, Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, samt søk i pubmed og Tidsskriftet på "heart failure" og "Cheyne-Stokes respiration".

Å gjøre en systematisk gjennomgang av alle studier som omhandler Cheyne-Stokes respirasjon og hjertesvikt ligger utenfor denne oppgaven. Etter gjennomlesning valgte jeg ut ti artikler. Utvalget er gjort ut fra problemstilling definert i studiene. De ti artiklene har hovedfokus på ett eller flere av de fire spørsmålene som er nevnt under. Problemstillinger som da falt ut er blant annet effekt på kognitiv funksjon, effekt på sympatikusaktivitet og effekt på utskillelse av ANP/BNP. Viktige problemstillinger, men noen begrensninger måtte gjøres.

Jeg har valgt å fokusere på følgende spørsmål:

1. Har behandlingen effekt på CSR? Kan studiene vise at antall hypoapné/apnéperioder synker?
2. Har behandlingen effekt på kardiell funksjon? Målt som økt ejeksjonsfraksjon og /eller forbedret NYHA-klasse.

3. Har behandlingen effekt på søvn? Målt som nedgang i "arousal index" og/eller andre mål for tretthet på dagtid.
4. Har behandlingen effekt på livskvalitet? Målt som angitt forbedring i skåringsskjema for livskvalitet.

I lys av disse resultatene skal jeg videre diskutere:

5. Er det entydig om en av behandlingsformene kommer bedre ut enn andre?
6. Er forskningen til å stole på? Dette ved å vurdere om
 - formålet med studien er klart formulert
 - designet er velegnet
 - det ble brukt tilfredstillende randomiseringsprosedyrer
 - gruppene var like ved oppstart. (lik baseline) og om de ble behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert
 - helsepersonell og/eller pasienter var blindet eller om det var gjort rede for hvorfor de ikke var det
 - alle deltakerne ble gjort rede for ved slutten av studien.

Ordforklaringer og forkortelser
<p>AHI: Apné/hypoapné index. Antall respiratoriske hendelser pr time søvn.</p> <p>Apné: opphør av respirasjon.</p> <p>Arousal index: oppvåkninger fra søvn pr natt.</p> <p>ASV: Adaptiv servoventilasjon. Modalitet med feedback-justert PAP (se PAP).</p> <p>BiPAP: Bilevel (to nivåer) av PAP, ulikt overtrykk ved inspirasjon og ekspirasjon.</p> <p>CPAP: Continous (constant) PAP.</p> <p>HFJV: High-Frequency jet ventilation.</p> <p>PAP: Positive airway pressure (overtrykk). Metode for ikke-invasiv ventilasjon som vanligvis gis via en nese- eller ansiktsmaske.</p>

3. Resultater

Se også oversikt side 18.

3.1 Har behandlingen effekt på Cheyne-Stokes respirasjon?

Den desidert mest brukte indikatoren for effekt av behandling på CSR er apné/hypoapné index (AHI). Sentral apné defineres som manglende luftstrøm i mer enn ti sekunder, samtidig med fravær av bevegelse i thorax og abdomen. Hypoapné defineres som 50 % reduksjon av luftstrøm i mer enn ti sekunder, samtidig med nedsatte torakale og abdominale bevegelser, og uten paradokse bevegelser som ved obstruktiv søvnapné. AHI over ti tilfeller pr time under søvn regnes som CSR. Polysomnografi registrerer den typiske crescendo/decrescendo alterneringen i ventilasjonen.

Prosentandel CSR av TST (total sleep time) er brukt i en studie som hovedindikator på effekt. Her ble visualiseringen (via polysomnografi) av CSR manuelt skåret av en undersøker mens pasienten sov.

Alle ni studier som vurderer effekt på CSR, finner signifikant nedgang i AHI for den behandlingsmodaliteten de undersøker(6-14). Ingen kontrollgrupper viser nedgang.

3.2 Har behandlingen effekt på kardiell funksjon?

Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) er et vanlig mål på hjertets funksjon. Ejeksjonsfraksjon, dvs den del av ende-diastolisk volum som pumpes videre som slagvolum ligger normalt mellom 60-65%. Når det sviktende hjertet får manglende evne til å pumpe videre det blod som tilføres fra venesiden synker ejeksjonsfraksjonen. Når ejeksjonsfraksjonen er nede i 40 % regnes dette som hjertesvikt. Ekkokardiografi er mye brukt for kartlegging av EF, andre metoder er nukleærmedisinske teknikker og hjertekateterisering.

Fem av studiene vurderer hvilken behandlingseffekt assistert ventilasjon har på hjertets funksjon. Fire bruker økning i LVEF som effektmål, to bruker forbedret NYHA-klasse.

12 ukers bruk av oksygen gir forbedret LVEF og samtidig forbedret NYHA-klasse for 28 % av pasientene.(9). To studier viser at CPAP forbedrer LVEF(11;15), og en studie viser at både CPAP og BiPAP forbedrer NYHA-klasse(6). Den siste viser at ASV øker LVEF, men at CPAP ikke gjør det(10).

Harde endepunkter for kardiell funksjon, som død og sykehusinnleggelse, er det få av studiene som sier noe om. Studien til Bradley et al(11) har som hovedhypotese innvirkning på overlevelsesrate uten hjertetransplantasjon, og finner at selv om bruk av CPAP bedrer AHI og LVEF, så gir det ikke bedret overlevelse eller færre sykehusinnleggelse sammenlignet med kontroll.

Studien til Sin et al(15) finner en signifikant reduksjon av en kombinert mortalitets/transplantasjonsrate ved bruk av CPAP, uttrykt som overlevelsestid uten transplantasjon.

Studien til Teschler et al(13) finner en trend, men oppnår ikke signifikans, for at CPAP reduserer en kombinert mortalitets/transplantasjonsrate. Sasayama et al(9) som har utført studien sin i Japan, postulerer at forbedring i livskvalitet, og ikke forbedret mortalitet, bør være hovedmålet i Asia fordi mortalitet på grunn av hjertesykdom i utgangspunktet er mye lavere der enn i vesten.

3.3 Har behandlingen effekt på søvn?

Syv av mine ti studier velger å vurdere om assistert ventilasjon har noen effekt på søvn. Dette gjøres på flere måter, noen metoder går på objektivt målbare parametre, andre er subjektive.

- Arousal index forteller hvor ofte pasienten blir vekket fra søvn. For å registrere oppvåkninger blir pasientene som en del av polysomnografien også tilkoblet EEG, en "arousal" registreres som tilstedeværelse av alpha-bølger i mer enn 3-15 sekunder.

- Total søvnlenge (TST) og søvn-effektivitet (sleep-efficacy= total søvntid delt på tid brukt i sengen) er sammen med andel søvn i ulike søvnfaser andre objektive mål på søvn.

Så finnes det i tillegg en del tester som er i bruk:

- Epworth sleepiness scale (ESS): spørreskjema hvor pasienten svarer på hvor sannsynlig det er at de kommer til å sovne/døse ved åtte dagligdagse situasjoner.
- Maintenance of wakefulness test (MWT): pasienten sitter i et mørkt rom, i en god stol og skal i 30 min motstå å sovne. Dette gjøres fem ganger i løpet av en dag. (kl 08, 10, 12, 16 og 18.)
- Osler test of daytime vigilance: testpersonen sitter i en stol og ser mot en lysdiode. Lysdioden sender ut et lysglimt med ett sekunds varighet hvert tredje sekund. Testpersonen skal respondere på lysglimt ved å trykke på en knapp. Om man ikke trykker på knappen i 21 sekunder (7 lysglimt), regnes det som at man har sovnet. Testen varer maksimum i 40 minutter.
- Steering simulator performance. Bilkjøringstest.

Fem studier bruker arousal index som effektmål. Tre av disse er kortvarige studier som utprøver flere ulike metoder en enkelt natt for hver av pasientene. Den ene studien finner at både O₂, CPAP, BiPAP og HFJV omtrent halverer arousal index(7). Den neste er enig: O₂ og CPAP fører til ca 50% reduksjon, mens både bilevel ventilasjon og ASV kommer enda bedre ut, med en ytterligere 50% reduksjon(13). Den siste korttidsstudien(8) er uenig, men tester bare to modaliteter og finner ingen effekt for verken CPAP eller O₂.

To av de fem studiene som måler arousal index går over lengre tid. Etter 14 dagers bruk finner Kohnlein(6) at både CPAP og bilevel ventilasjon signifikant forbedrer arousal index.

Den siste og lengste studien(11) finner ingen forbedring i arousal index eller andre effektmål for søvn ved bruk av CPAP.

Tre studier bruker Epworth sleepiness scale som effektmål. En finner en ikke-signifikant forbedring i ESS for både CPAP og ASV, og samtidig en ikke-signifikant

forbedring i MWT(10). Den neste finner en signifikant nedgang i ESS for CPAP og bilevel ventilasjon(6).

Den tredje studien tester ASV i en måned mot en subterapeutisk kontrollgruppe(12). Studien finner en klinisk og statistisk signifikant forbedring i objektivt målt søvnighet, kvantifisert ved Oslers test. (ASV: $+7,9 \pm 2,9$ min., kontroll: $-1,0 \pm 1,7$ min) Finner ikke forbedring i ESS eller steering simulator performance. Dette er den eneste studien som har forbedring i trøtthet på dagtid som sitt hovedfokus.

3.4 Har behandlingen effekt på livskvalitet?

Halvparten av studiene har undersøkt livskvalitet (QOL), og måler dette med spørreskjemaer (Minnesota living with heart failure questionnaire, Chronic heart failure questionnaire, SF-36 quality of life questionnaire). Fire av disse fem studiene finner at behandlingen de tester ikke fører til signifikant forbedring i QOL(6;9;11;12). Studien til Philippe et al finner at både CPAP og ASV gir signifikant forbedret QOL, ASV betraktelig bedre enn CPAP.

4. Oversikt over studier inkludert i denne oppgaven

Forfatter, Publiseringsår	Pasienter, kjønn, alder, NYHA, EF, AHI	Studiedesign, behandlingsmodalitet	Resultat
S.Sasayama et al. 2006(9)	n=56. HOT (Home Oksygen Therapy)-gruppen: n=25, alder 64,1±11,6 år, NYHA 9 kl II/16 kl III, LVEF 34,7±10,4 %, AHI 21,0±10,8 events/h kontroll-gruppen: n=31, alder 64,1±10,2 år, NYHA 14 kl II/17 kl III, LVEF 32,8±8,8%, AHI 18,0±10,7 events/h	Randomisert, kontrollert, ikke-blindet klinisk studie. Tre mnd varighet, pas randomisert til enten <ul style="list-style-type: none"> Oksygenterapi (neseprime, 92% oksygenkonsentrator) Ubehandlet kontrollgruppe 	Signifikant nedgang i AHI fra 21,0±10,8 events/h til 10,00±11,6 events/h for terapigruppen. Uforandret i kontrollgruppen. Signifikant økning i LVEF fra 34,7±10,4% til 38,2±13,6% for terapigruppen. Forbedret NYHA-klasse for 28 % av terapigruppen.
K.Hu et al 2005(7)	n=11, menn, alder 63,6±7,4 år. 3 NYHA II, 8 NYHA III. (snitt 2,7), LVEF 36,5±5,9%, AHI 30,9±8,3 events/h	Prospektiv, randomisert, ikke-blindet, crossover klinisk studie. Pas ble randomisert til en natt med hver modalitet: <ul style="list-style-type: none"> nasal O₂ (4L/min) CPAP (mean 9,3±1,0cmH₂O) (individuell opptitrering) BiPAP (mean 12.0/5,3 cmH₂O) HFJV (RF 60-80/min, jet drive pressure: 1-1,2 kg/cm2) Ubehandlet 	AHI sank fra 30,9±8,3/h ubehandlet til 23,3±6,6/h med O ₂ , med CPAP til 18;5±5,0/h, med BiPAP til 14,3P3,9/h, med HFJV til 20,1P4,7. Alle signifikant forbedring i forhold til kontroll. arousal index sank fra 31,4±13,2/h ubehandlet til 25,0±7,1/h med O ₂ , med CPAP til 13,6±4,7, med BiPAP til 13,7±4,9/h, med HFJV til 14,4±4,7/h. Alle individene foretrakk HFJV framfor de andre modalitetene.
C.Philippe et al. 2005 (online only)(10)	n=25, ASV: n=12, alder 64,2±15,5 år, NYHA 2,9±0,6, LVEF 29±9%, AHI 47±18,6 events/h CPAP: n=13 alder 60,3±11,5 år, NYHA 3,0±0,1, LVEF 30±9%, AHI 40,5±13,9 events/h	Randomisert, prospektiv, parallell, multi-senter klinisk studie. 6mnd varighet, pas randomisert til enten <ul style="list-style-type: none"> CPAP eller ASV 	Begge metoder fører til nedgang i AHI, ASV signifikant bedre enn CPAP. ASV korrigerer CSA-CSR komplett for alle pas. ASV fører til økt LVEF, CPAP ikke. Bedre compliance og QOL etter 6 mnd med ASV. Ingen signifikant effekt på søvn.
T.Bradley et al. 2005(11)	n=258 CPAP-gruppe: n=128 (98% menn) 63,2±9,1 år, NYHA II 86, NYHA III el IV 42, LVEF 24,8±7,9%, AHI 40±15 events/h kontrollgruppe: n=130 (95% menn), alder 63,5±9,8 år, NYHA II 86, NYHA III eller IV 44, AHI 40±17 events/h	Randomisert, open-label, multi-senter klinisk studie. To års varighet, Pas ble randomisert til enten <ul style="list-style-type: none"> CPAP Ubehandlet kontrollgruppe 	CPAP reduserer AHI (-21±16events/h), øker SpO ₂ (1,6±28%), forbedrer LVEF (2,2±5,4%), senker NA (-1,03±1,84 nmol/L) og øker gangavstand på 6 min signifikant i forhold til kontroll. Ingen forskjell versus kontroll ang sykehusinnleggelser, QOL og overlevelsestid uten tx. Støtter ikke bruk av CPAP som livsforlegende behandling.
S.L.Krachman et al. 2003(8)	n=9 alder 59±8 år, NYHA IV, LVEF 16±4%, AHI 44±27 events/h	Prospektiv, ikke-blindet, kontrollert klinisk studie. <ul style="list-style-type: none"> alle behandlet med nasal CPAP. (individuell opptitret mot et mål på 10-12 cmH₂O) 	Signifikant reduksjon i AHI fra 44±27 til 15±24 events/h. signifikant reduksjon i i dSaO ₂ /dt, og dermed økt mengde O ₂ lagre i kroppen. Mener at ved å øke oksygenlagre, kan "dampening" være en av mekanismene for at CPAP senker AHI.
Pepperell et al 2003(12)	n=30, ASV-gruppen: n=15, alder 71,4±8,6 år, NYHA 2,7±0,6, LVEF 36,5±11,5%, AHI 24,7±11,3 events/h kontroll-gruppen: n=15, alder 70,9±7,9 år, NYHA 2,9±0,7, LVEF 33,0±11,3%, AHI 23±13,3 events/h	Prospektiv, parallell, dobbeltblind klinisk studie. En mnd varighet, pas randomisert til enten <ul style="list-style-type: none"> terapeutisk ASV (EPAP 5cmH₂O, IPAP mellom 3-10cmH₂O, backup resp.rate 15/min) subterapeutisk kontroll-gruppe.(identisk maskin, svært lavt trykk; 1,75cmH₂O) 	Signifikant reduksjon i søvnighet på dagtid (Osler score -7,9±2,9) for terapigruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Signifikant nedgang i BNP og utskillelse av katekolaminer i terapigruppen.

T.Kohnlein et al. 2002(6)	n=16, alder 62,0±7,4 år, NYHA 2,8±0,4, LVEF 23,8±6,5, AHI 26,7±10,7 events/h.	<p>Prospektiv, randomisert, ikke-blindet, cross-over klinisk studie. 14 d varighet, pas randomisert til</p> <ul style="list-style-type: none"> CPAP (nasal, standard innstilling: 0,85kPa/8,5mbar) Bi-level ventilasjon (VPAP, assisted mode: IPAP 0,85kPa, EPAP 0,3kPa, fixed mode resp rate 12/min.) <p>Behandlet med den ene modaliteten i 14d, deretter "wash-out"periode på 14d, så 14d på neste modalitet.</p>	<p>Signifikant nedgang i CSR for begge modaliteter, fra CSR 37,1±16,6% av TST, til 14,1±17,5% (CPAP) og 13,8±17,6%. Signifikant reduksjon i AHI (26,7±10,7 til 7,7±5,6 og 6,5±6,6). Signifikant og lik forbedring av søvnkvalitet, NYHA-klasse, fatigue på dagtid og "sirkulasjonstid".</p>
H.Teschler et al. 2001(13)	n=14, alder mean 69,9, NYHA mean 2,9, LVEF ?, AHI 44,5±3,4 events/h.	<p>Akutt, prospektiv, randomisert, cross-over klinisk studie. Alle pas behandles en natt med hver av modalitetene i randomisert rekkefølge:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen behandling O₂, 2l via nesegrime CPAP (individuelt innstilt, mean 9,25±1,0 cmH₂O) Bi-level ventilasjon (VPAP i ST-mode, mean IPAP 13,5±1,1 cmH₂O, mean EPAP 5,3±0,1 cmH₂O, fixed mode resp rate mellom 13-18 pr min.) ASV 	<p>Alle fire behandlingsformene reduserer AHI (fra 44,5±3,4 til 28,2±3,4 for oksygen, 26,8±4,6 for CPAP, 14,8±2,3 for bilevel ventilasjon og 6,3±0,9 for ASV.)</p> <p>Alle fire behandlingsformene reduserer arousal index. (fra 66,7±3,8 til 31,7±2,5 med oksygen, 32,0±3,7 med CPAP, 18,4±1,4 med bilevel og 16,6±1,0 med ASV.)</p>
D.D. Sin et al.2000(15)	<p>n=66, csr-csa-gruppen: n=29, alder 57,9±9,7, NYHA II-III, LVEF 20,2±10,0 %, AHI 39,2±21,9 events/h</p> <p>svikt u/apné: n=37, alder 60,1±11,2 år, NYHA II-III, LVEF 23,2±8,9%, AHI 6,9±4,4 events/h.</p>	<p>Randomisert, kontrollert klinisk studie. Tre mnd varighet, pas med CSR og pas uten CSR ble for hver av gruppene randomisert til:</p> <ul style="list-style-type: none"> CPAP (målttrykk mellom 10-12 cmH₂O, individuelt tilpasset.) Ubehandlet kontrollgruppe <p>I tillegg langtidsoppfølging (median 2,2 år)</p>	<p>For den totale populasjonen av pas ingen signifikant forbedret LVEF etter tre mnd. isolert sett for CSR-CSA/uten CSR-CSA gruppene, ses signifikant bedring i LVEF for gruppen med csa-csr sammenliknet med kontroll. Ingen bedring i gruppen uten csa-csr. Antyder (men uten signifikans) en redusert mortalitets/tx-rate for csa-csr pas som ble behandlet med CPAP.</p>
S.Krachman et al. 1999(14)	<p>n=25. Med CSR: n=14, alder 53±3år, NYHA IV, LVEF 17±1%, AHI 36±7 events/h</p> <p>u/CSR: n=11, alder 56±2, NYHA IV, LVEF 16±1%, AHI</p>	<p>Prospektiv, kontrollert, randomisert studie. En natts behandling. Pas som viste seg å ha CSR ble behandlet en natt med hver modalitet i randomisert rekkefølge.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oksygenterapi, 2l/min via nesegrime. CPAP (nasal, målttrykk mellom 10-12 cmH₂O, individuelt innstilt. Mean 9±0,3 cmH₂O) 	<p>56% av pas med stabil hjertesvikt, NYHA IV, viste seg å ha csr. Både O₂ og CPAP senker AHI signifikant. (fra 44±9 events/h til hhv 18±5 og 15±8 events/h) Det er ingen signifikant forskjell i behandlingseffekt mellom de to modalitetene.</p>

5. Diskusjon

Jeg har gjennomgått ti artikler som omtaler kliniske studier. Med ulike varianter av assistert ventilasjon har studiene sett på effekt av behandling for hjertesviktpasienter med Cheyne-Stokes respirasjon. Studiene har hatt til dels ulike fokus på endepunkter. Noen har målt akutte effekter og noen er mer langsiktig. Jeg har sammenfattet resultatene ved å vurdere i hvilken grad studiene finner effekt på CSR, kardiell funksjon, søvn og livskvalitet. Dessuten har jeg prøvd å bedømme hvorvidt artiklene beskriver god forskning.

De ulike behandlingsmetoder som totalt sett er utprøvd er følgende:

- Oksygenterapi -omtales i fire av studiene
- CPAP (Continuous positive airway pressure) - omtales i åtte av studiene
- BiPAP/VPAP (bilevel positive airway pressure) - omtales i tre av studiene
- HFJV(High-frequency jet ventilation) - omtales i en studie
- ASV(adaptiv servo-ventilasjon) - omtales i to av studiene

5.1 Er det entydig om en av behandlingsmetodene kommer bedre ut enn andre?

I forhold til AHI så kommer all behandling bedre ut enn å ikke behandle. Både oksygen, CPAP og BiPAP gir en signifikant reduksjon av AHI. ASV er den eneste modaliteten som i tre av tre studier totalt korrigerer AHI (dvs under 10events/h)(10;12;13). De først nevnte metodene reduserer Cheyne-Stokes respirasjon, ASV opphever Cheyne-Stokes respirasjon.

Kardiell funksjon forbedres av CPAP tre av fire ganger. ASV forbedrer kardiell funksjon begge ganger den testes, og kommer bedre ut når den testes direkte mot CPAP(10).

Alle modaliteter klarer å senke arousal index og dermed forbedre søvnkvaliteten. Igjen kommer ASV best ut. Den tette korrelasjonen mellom AHI og arousal index

antyder, uten å bevise, at mekanismen bak forbedret søvnkvalitet er opphevelsen av respiratoriske oppvåkninger pga CSR-CSA.

Forbedring i livskvalitet nådde i studiene sjelden signifikante resultater. ASV har i en studie bedre resultat enn CPAP.

Continuous positive airway pressure

Behandling av CSR med CPAP ble først beskrevet i 1990, og er den modaliteten det har blitt forsket desidert mest på. Gjennomgangen av mine ti artikler etterlater liten tvil om at CPAP har positive effekter på hjertets hemodynamikk. Ved å øke det intratorakale trykket reduseres venstre ventrikkels preload og afterload. Transmuralt trykk reduseres både i systole og diastole. Dermed forbedres slagvolumet og minuttvolumet. CPAP gir også redusert iskemi i myokard pga økt oksygenering, samt reduksjon i sympatisk aktivitet. Potensialet for behandlingen har fra starten av vært at CPAP skal forbedre kardiovaskulær status ved å redusere CSR, øke venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og redusere forhøyede nivåer av noradrenalin. Dette potensialet er innfridd, men bare delvis, og sammenlignet med andre metoder er CPAP etter hvert akterutseilt. Et av problemene med CPAP er at den assisterte ventilasjonen den gir, forutsetter en spontant pustende pasient. Ved sentral apné gir den ingen støtte. Et annet poeng gjøres rede for av Bradley et al som i sin studie finner forbedring i LVEF, men samtidig at denne forbedringen er lavere enn første gang den samme forskergruppen undersøkte effektene av CPAP i 1995. Dette forklares med at den positive effekten på LVEF som CPAP gir, er overlappende med effektene av betablokade. Betablokade er nå sammen med ACE-hemmere basisbehandling av hjertesvikt, og Bradley mener at en enda videre forbedring av LVEF ved bruk av CPAP muligens er begrenset.

Oksygen

Så er det den enkleste metoden, oksygentilførsel uten trykk via en nesegrime. Studien til Sasayama viser til gode resultater, med forbedret arteriell oksygenering, signifikant nedgang i AHI, signifikant økning i LVEF og redusert sympatisk aktivitet. Alle andre

studier finner også nedgang i AHI og arousal index for oksygen, men viser ikke til like gode tall som Sasayama et al.

Hvorfor virker tilførsel av oksygen mot Cheyne-stokes respirasjon?

Krachman bruker begrepet: "dampening", som forklares som kroppens evne til å stabilisere partialtrykkene av O_2 og CO_2 under ventilasjon. Kroppens endogene oksygenlagre er ganske begrenset (ca 2 liter) i forhold til CO_2 (ca 120 liter), dette pga vevenes bindingsaffinitet. Ca 25 % av kroppens O_2 -lagre finnes i lungene, 15 % er bundet i vevene og 60 % finnes i blodet, bundet til hemoglobin. Ved hjertesvikt oppstår interstitielt ødem, noe som ødelegger for lungenes kapasitet som oksygenlager (nedgang i funksjonelt residualvolum). Respirasjonssystemet blir ustabilisert ("underdampened"), og det oppstår fluktuasjoner i PaO_2 og $PaCO_2$, noe som kan bidra til CSR. Tilførsel av oksygen gir økte lagre i kroppen, dette gir bedre bufring og forhindrer instabilitet i blodgass sammensetningen.

Andre studier som jeg ikke diskuterer nærmere i min oppgave, prøver seg med å blande inn CO_2 i oksygentilskuddet(16;17). Dette for å heve $PaCO_2$ slik at man unngår hypokapni og apné. De fant nedgang i CSR, økt arteriell oksygenering og korrigering av hypokapni, men ikke forbedret søvn og faktisk økt sympatisk aktivitet.

Kan det hende at oksygentilførsel, som er det enkleste (og billigste) er godt nok? Eller er effektene av de mest avanserte ventilatorene, selv om de ikke er fullt ut dokumentert enda, så mye bedre at ren oksygenterapi ikke engang bør vurderes?

High-frequency jet ventilation

Hu et al(7) lanserer ventilasjonsstøtte med HFJV som et interessant alternativ. Her brukes rask respirasjonsrate og små tidevolum. Metoden åpner luftveiene og senker overflatespenningen i alveolene. HFJV krever ikke spontant pustende pasient, og reklamerer med enkelt utstyr og enkle innstillinger. Problemene er fortsatt mange. Maskinen bråker, og den mangler varming og fukting av inspirasjonsluften. Med passiv ekspirasjon og turbulent flow er det en risiko for air-trapping og CO_2 -retensjon. Mekanismen for hvorfor den virker mot CSR-CSA er usikker, en delvis

forklaring er økt PaCO₂ til over apnéterskel. HFJV er testet i bare en studie, og der bare en natt. De akutte effektene på AHI og arousal index er på nivå med CPAP og BiPAP, men heller ikke bedre. HFJV framstår som en behandlingsmodalitet som hittil ikke har vist å være et fullgodt alternativ til behandling av CSR-CSA.

Bilevel positive airway pressure

Ventilering med ulikt trykk for inspirasjon og ekspirasjon (BiPAP) plasserer seg godt opp på resultatlisten. Metoden kommer likt eller bedre ut enn CPAP, men ikke like bra som ASV.

Adaptive servo-ventilation

ASV viser til gode resultater i de studiene der denne metoden utprøves. Den evner å totalt oppheve CSR, og kommer best ut av utprøvde metoder når det gjelder å senke arousal index.

Studien til Pepperell et al viser at ASV øker tiden pasientene klarer å holde seg våkne på dagtid. Effekten de får fram er betydelig og til sammenligning like god som effekt av CPAP på obstruktiv søvnapné, og betydelig bedre enn de mye brukte Modafinil-behandlingen ved narkolepsi. Pepperell får fram en trend mot at ASV gir økt QOL, men når ikke signifikante verdier fordi studien er for liten. Det framsettes en påstand om at ASV har potensial til å heve livskvalitet på nivå med veletablert sviktbehandling, så som ACE-hemmere.

Det blir spennende å se om framtidige studier evner å få fram dette.

5.2 Er forskningen til å stole på?

Det generelle inntrykket er at artiklene gjør godt rede for det forskningsmessige ved studiene. Formålet med studiene er klart formulert med tanke på populasjon, intervensjon og utfall. Alle studiene søker å finne effekt av en eller flere behandlinger, og bruker i forhold til dette velegnede studiedesign. Alle studiene er kliniske forsøk hvor man aktivt prøver ut et tiltak. Angående kontrollgrupper gjøres det litt forskjellig: Fire av studiene måler effekt av intervensjon opp mot en

ubehandlet kontrollgruppe(9;11;12;15). En studie randomiserer til to ulike modaliteter (ASV el CPAP) og vurderer disse opp mot hverandre(10). Krachman (-03) et al måler effekt for bare en modalitet (CPAP) og uten kontrollgruppe. De resterende fire bruker et cross-over design der alle pasientene utprøves på alle behandlingsmodalitetene(6;7;13;14).

Randomisering foregår tilfredstillende, enten datagenerert(11) eller ved trekning av forseglede konvolutter(6;12). Ikke alle studier redegjør for dette(10;13;15).

Alle studiene gjør godt rede for pasientkarakteristika ved start. Ved randomisering til ulike grupper er gruppene tilfredstillende like ved oppstart, og gruppene behandles likt bortsett fra tiltaket som evalueres. Samtlige studier gjør rede for alle deltakerne ved slutten av studien. Det typiske er at det svært ofte ekskluderes noen deltakere pga problemer med tilpasning til maske.

Blinding, enten enkel-, dobbel-, eller trippelblinding er et forskningsmessig kvalitetsstempel. Dette fordi det beskytter mot at informasjon om hvilken gruppe deltakerne er i påvirker hvordan deltakeren responderer på et tiltak, hvordan behandler oppfører seg og hvordan forsker vurderer utfallet. Det typiske for studiene er at de er delvis blindet: forskeren som skal vurdere behandlingseffekt vet ikke hvilken modalitet pasienten har prøvd. I cross-over studiene vet ikke pasientene i hvilken rekkefølge de fikk de ulike metodene.

Bare en studie utføres dobbeltblindt(12). Her fikk både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen masker med hjem, og verken pasienter eller forskere visste hvem som hadde terapeutisk trykk på maskene.

Det er forståelig at forskning på assistert ventilasjon er vanskelig å gjøre blindet. En brukbar placebo til en ventilator er vel heller ikke mulig å oppdrive.

Effektestimatene er hos alle presentert som mean/median \pm standard avvik og/eller differanse, en vanlig måte å presentere kontinuerlige utfallsmål på. For dikotome utfall brukes relativ risiko reduksjon og numbers needed to treat. (8)

Resultater i en studie kan skyldes tilfeldige sammenreff. En statistisk test kan avgjøre i hvor stor grad resultatene skyldes tilfeldigheter eller ikke. Testen kalkulerer sannsynlighet for at resultatene skyldes tilfeldigheter og gir en p-verdi. Jo mindre p-verdi, jo sikrere er det at resultatet ikke er tilfeldig. Det er vanlig å si at dersom p-verdien er mindre enn 0,05 skyldes resultatene ikke tilfeldigheter, og er derfor statistisk signifikante. Samtlige studier gjør rede for resultatenes p-verdi. Det brukes ulike programmer for å utføre den statistiske analysen.

Det største problemet er at flertallet av studiene er kortvarige og inkluderer relativt få deltakere. Flere studier er skuffet over at de gode resultatene i forhold til AHI og LVEF ikke manifesterer seg ved bedret QOL. De akutte studiene, med bare en natt for hver metode, vurderer ikke engang QOL, noe som må sies å være riktig av dem. Med større studier over lengre tid vil man kanskje få frem bedret QOL. Et annet aspekt er forholdet mellom klinisk signifikans og statistisk signifikans. Man presenterer resultatene som svært positive om man oppnår statistisk signifikans, men er det sikkert at en forbedring i LVEF på 2,2 % (11) betyr noe klinisk for pasienten?

6. Konklusjon

Hjertesvikt er en alvorlig diagnose, som på tross av senere års intensivering i behandling fortsatt har en dårlig prognose. Cheyne-Stokes respirasjon og sentralt søvnapné syndrom fører til økt risiko for transplantasjon og død for hjertesviktpasienter. Det bør være et behandlingsmål å redusere CSR-CSA. Klinikere må lære at dette er vanlig, og ta CSR med i vurderingen over tilstander som påvirker prognosen for sine pasienter. Når man mistenker CSR er en søvnstudie nødvendig for å bekrefte diagnosen.

CPAP er den mest studerte behandlingsformen for CSR-CSA. CPAP har vist å ha effekt på AHI, LVEF, søvn og livskvalitet i noen, men ikke alle studier(10). Compliance er vist å stort sett være god, og langtidsbruk er trygt. På tross av dette har andre metoder vist seg å være mer effektive enn CPAP. CPAP er fortsatt akseptert som en god behandling av akutt lungeødem og obstruktive apnélidelser.

Å tilføre oksygen er enkelt og billig og gir reduksjon av AHI og arousal index. HFJV trenger en rekke forbedringer om det skal kunne bli et behandlingsalternativ. Bilevel ventilasjon kommer godt ut, men er aldri best.

ASV fremstår som et effektivt alternativ, og er den eneste metoden som totalt korrigerer Cheyne-Stokes respirasjon.

Forskningen jeg har gjennomgått er god, men har noen svakheter som kan bedres i fremtidige studier (lengre studier, flere deltakere), og andre svakheter som vanskelig lar seg forbedre (blinding, placebo).

Det virker som om den enkleste metoden (oksygenterapi), samt den mest avanserte ventilatoren (ASV) er de to modalitetene det blir mest spennende å følge i framtiden. Disse vil uten tvil være tema for nye forskningsprosjekter.

I tillegg til behandlingseffekt på CSR, hjertets funksjon, søvn og livskvalitet, er effekt på dødelighetsraten et svært viktig spørsmål for framtidig forskning.

Reference List

- (1) Eugene Braunwald. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7, 509-639. 2005. USA, anne lenehan.
- (2) Gullestad L, Madsen S. [Modern diagnosis and treatment of heart failure]. Tidsskr Nor Laegeforen 2004 Apr 22;124(8):1107-10.
- (3) Den norske lægeforening Nasl. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. 261-317. 4. oslo, foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok.
- (4) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Circulation 1998;97:2154-9.
- (5) Sin DD, Fitzgerald FS, Parker JD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1999;(160):1101-6.
- (6) Kohnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. Eur Respir J 2002 Oct;20(4):934-41.
- (7) Hu K, Li QQ, Yang J, Chen XQ, Hu SP, Wu XJ. The role of high-frequency jet ventilation in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2006 Jan 13;106(2):224-31.
- (8) Krachman SL, Crocetti J, Berger TJ, Chatila W, Eisen HJ, D'Alonzo GE. Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. Chest 2003 Jan;123(1):59-66.
- (9) Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. Circ J 2006 Jan;70(1):1-7.
- (10) Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. Heart 2006 Mar 1;92(3):337-42.

-
- (11) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med* 2005 Nov 10;353(19):2025-33.
 - (12) Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Nov 1;168(9):1109-14.
 - (13) Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug 15;164(4):614-9.
 - (14) Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1999 Dec;116(6):1550-7.
 - (15) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000 Jul 4;102(1):61-6.
 - (16) Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J* 1998 Aug;12(2):414-9.
 - (17) Andreas S, Reiter H, Hagenah G, Moller C. Treatment of cheyne-stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide in patients with chronic heart failure. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2000;89:239.